JAHRGANG I 1909/1910 HEFT 4

ERGEBNISSE DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZIN

ORGAN FÜR ÜBERSICHTLICHE DARSTELLUNG MEDIZINISCH-BIOLOGISCHER FRAGEN UND IHRER GRENZGEBIETE

HERAUSGEGEBEN VON PROF. DR. CARL LEWIN

VERLAG VON

DR. WERNER KLINKHARDT IN LEIPZIG

Abonnementspreis
M. 8.—
halbjährlich

Einzelheft
M. 1.50
Monatlich 1 Heft

INHALT

Seite

Die Chlamydozoen als intrazelluläre, «symbiotische» Krankheitserreger. Von S. v. Prowazek 135

Die placentare Theorie der Eklampsie. Von W. Liepmann, Berlin 146

Die Ergebnisse der Immunitätsforschung bei den bösartigen Tumoren. Von Carl Lewin 154

VERLAG v. Dr. WERNER KLINKHARDT in LEIPZIG

HANDBUCH

der gesamten medizinischen Anwendungen der Elektrizität

einschließlich der Röntgenlehre

In drei Bänden bearbeitet von

Priv.-Doz. Dr. F. BATTELLI in Genf, Prof. Dr. J. BERGONIÉ in Bordeaux, Prof. Dr. H. BORUTTAU in Berlin, Prof. Dr. G. BREDIG in Heidelberg, Prof. Dr. G. BRUEHL in Berlin, Priv.-Doz. Dr. FECHT in Jena, Dr. O. FEHR in Berlin, Prof. Dr. G. GALLI in Rapallo, Prof. Dr. P. KRAUSE in Bonn, Prof. Dr. M. LEVYDORN in Berlin, Prof. Dr. F. LOMMEL in Jena, Professor Dr. J. von LUZENBERGER in Neapel, Prof. Dr. L. Mann in Breslau, Dr. P. MEISSNER in Berlin, Prof. Dr. M. MENDELSSOHN in Paris, Geheimer Reg.-Rat Prof. Dr. W. NERNST in Berlin, Prof. Dr. H. STARKE in Greifswald, Dr. R. STEINER in Rom, Priv.-Doz. Dr. E. TOMASCZEWSKI in Berlin, Prof. Dr. J. K. A. WERTHEIM-SALOMONSON in Amsterdam, ::: Dr. J. ZANIETOWSKI in Krakau :::

Herausgegeben von

Prof. Dr. med. H. BORUTTAU
Privatdozent der Physiologie an der Universität Berlin

::: und :::

Professor Dr. med. L. MANN
Privatdozent für Nervenheilkunde a. d. Universität Breslau

Mitherausgeber für den Röntgenband

Prof. Dr. med. M. LEVY-DORN
Leitend. Arzt am Rudolf Virchow-Krankenhause in Berlin

::: und :::

Professor Dr. med. P. KRAUSE
Direktor der medizinischen Universitätspoliklinik in Bonn

3 Bände zu je 30 bis 40 Bogen. Reich illustriert. Der erste Band ist soeben erschienen. XII und 600 S. mit 331 Abb. Preis geh. M. 30.—, geb. M. 32.50

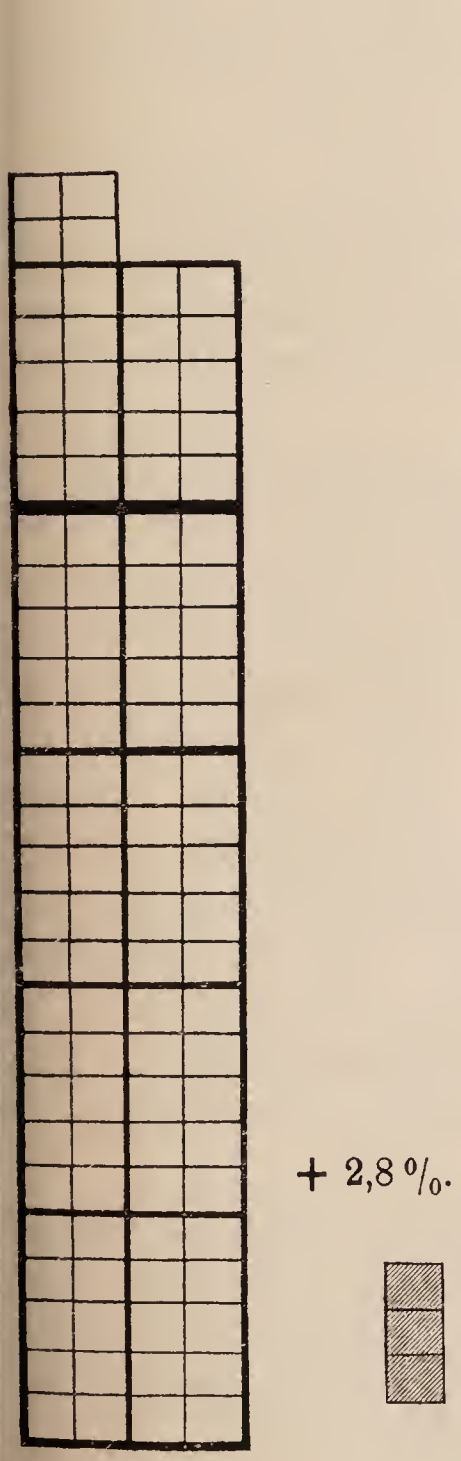
Das Handbuch der gesamten medizinischen Anwendungen der Elektrizität umfaßt das ganze Fachgebiet in weitestem Sinne von den theoretischen Grundlagen an bis zur Röntgen- und Radiumtherapie. Band II u. III werden voraussichtlich noch im Jahre 1909 erscheinen. :: :: :: SPEZIALPROSPEKTE bitte zu verlangen.

suchung, hier ist die Schnellentbindung gewissermaßen ein Experiment an der Lebenden. Bestätigt sich dieses Experiment, so ist in ihm allerdings eine wesentliche, ja entscheidende Stütze unserer Ansicht zu sehen.

Nur eines ist zu berücksichtigen: Will man für unseren speziellen Fall, d. h. zur Entscheidung der Berechtigung der placentaren Theorie wirklich die Statistik verwenden, so müssen unbedingt alle diejenigen Fälle ausgeschieden werden, bei denen der Exitus nicht an Eklampsie auftritt, und alle diejenigen, bei denen von einer Schnellentbindung keine Rede sein kann. Im ersteren Falle liegen die Verhältnisse genau so,

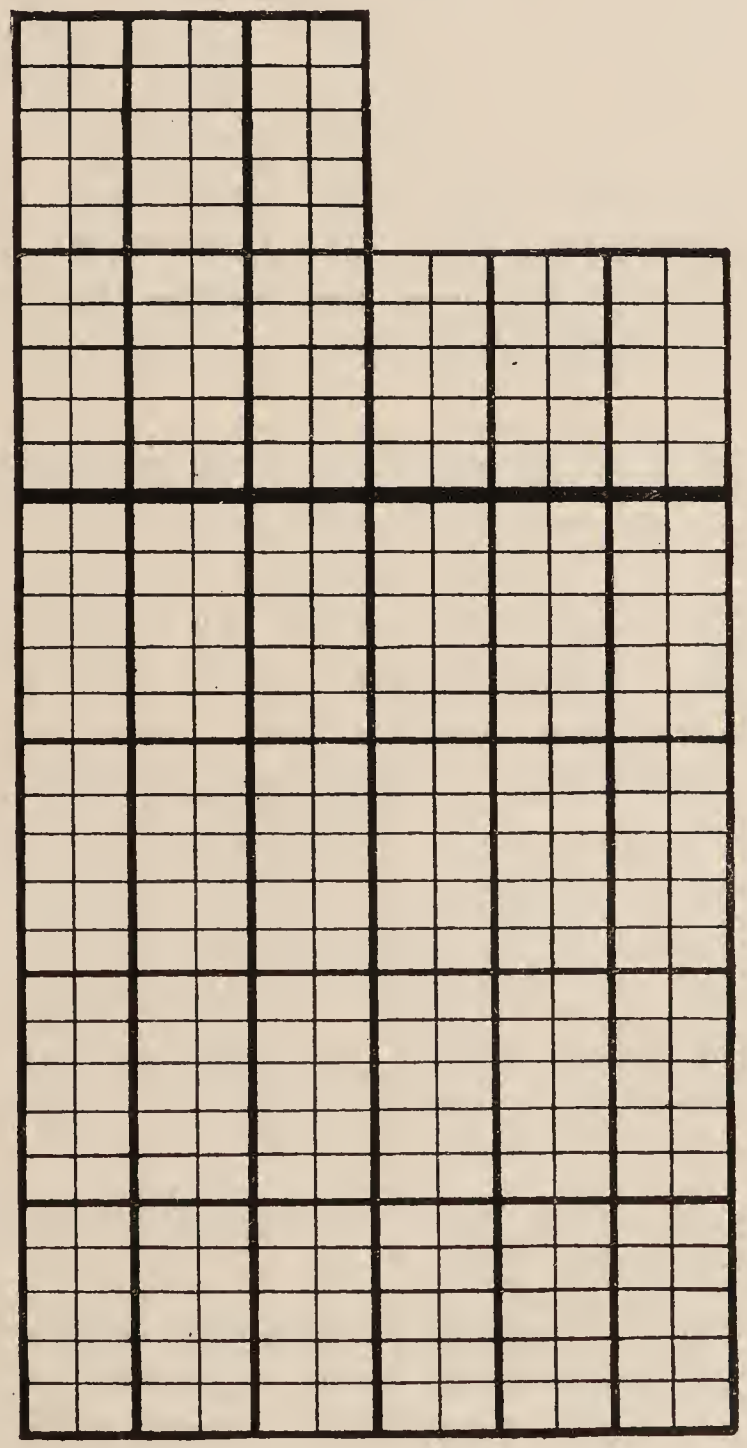
II

Statistiken aus der Zeit der Schnellentbindung.



+ 2,8 %.

Statistik: Liepmann.
Material: Geh. Rat Bumm.
Halle, Berlin. 1901—1905.



+ 3,8 %.

Statistik: Zyskowitz.
Material: Charité-Frauenklinik.
1904—1909.

als wenn wir in einer Versuchsreihe über Toxine diejenigen Tiere mit zu den Versuchen rechnen wollten, die an einer Nebenverletzung, nicht aber an dem Toxin zugrunde gehen; im zweiten Falle so, als wenn wir über die Heilwirkung eines Serum arbeiten, von dem wir wissen, daß es nur nach einer gewissen Zeit die Versuchstiere zu schützen imstande ist, und wir nun das rettende Serum aus irgendwelchem äußeren Grunde zu spät injizieren. Solche Versuche können wir wohl protokollieren, aber nicht mitzählen, das wird keinem Menschen einfallen.

Diese Voraussetzungen anerkannt, können wir allerdings die Statistik als Beweismittel für unsere Theorie heranziehen. Um gewisse Vergleichsmomente auch hinsichtlich des Materials und der Art der Behandlung zu haben, habe ich nun meine Statistik aus dem Jahre 1905 verglichen mit zwei Statistiken aus der Charité-Frauenklinik, von denen die eine die Jahre 1892—1902, die andere die Jahre 1904 bis 1909, d. h. die eine die Jahre vor der prinzipiellen Anwendung der Schnellentbindung, die andere die Jahre mit prinzipieller Durchführung der Schnellentbindung behandelt.

Ein Blick auf die graphische Darstellung dieser Statistiken lehrt mit absolutester Sicherheit das, was Dührssen und Bumm schon lange vor der Erkenntnis der experimentellen Tatsachen aussprachen, nämlich: „Die Schnellentbindung ist die beste Eklampsiebehandlung."

Durch die Beseitigung der Schwangerschaftsprodukte also hören in den meisen Fällen die Krämpfe auf, die erkrankten Individuen bis auf wenige (2,8—3,8 %) werden gerettet; umgekehrt kehren bei abwartendem Verhalten die Krämpfe meist mit ungeminderter Heftigkeit wieder und ein großer Prozentsatz (26—30 %) fällt der Krankheit zum Opfer. Diese Tatsachen nun würden auch ohne die von uns zunächst behandelte wissenschaftlich experimentelle Basis eine beredte Sprache reden, wenn sie auch nicht mit Sicherheit zu der Überzeugung drängen, daß es gerade die Placenta ist, die die endliche Krankheitsursache darstellt, sondern auch die Möglichkeit offen lassen, daß die schädliche Noxe im Fötus zu suchen sei. Diesem Einwand zu begegnen und uns gewissermaßen einen Beweis per exclusionem zu führen, mögen ganz kurz hier die Gründe angeführt werden, die gegen die fötale Theorie sprechen.

1. Die auch heute noch häufig gelehrte Theorie nimmt an, daß die Stoffwechselschlacken des Fötus in gewissen Fällen, besonders aber wenn eine Nierenschädigung (Schwangerschaftsniere) besteht, die mütterlichen Ausscheidungsorgane mehr belastete, sie insufficient machen und schließlich den ganzen Organismus vergiften können.

Nach den Untersuchungen gasanalytischer Natur von Cohnstein und Zuntz ist bewiesen, daß die stickstoffhaltigen Substanzen, die der Fötus aufnimmt, infolge des reichlich ihnen durch die Placenta zuge-

ihrten Sauerstoffes, bis zu ihrem physiologischen Endprodukt, dem Harnoff, verbrannt werden; nur minimale Mengen von Harnsäure, Kreatin, reatinin werden also in den mütterlichen Organismus übertreten. Nun lgert Blumreich mit vollem Recht, daß im allerungünstigsten Falle er mütterliche Organismus etwa 1,4 g Harnstoff zu verbrennen habe, imlich dann, wenn die gesamte Harnstoffmenge des Fötus in den ütterlichen Kreislauf übergeht. Nun produziert der Erwachsene bei nem Körpergewicht von 70 kg 45 g Harnstoff, der Fötus bei einem örpergewicht von 3 kg (am Ende der Schwangerschaft) 1,4 g, da nach ohr Sauerstoffaufnahme und CO_2 Abgabe des Fötus pro Kilogramm örpergewicht dem der Mutter gleich ist. Die Vermehrung des von er Mutter also im allerungünstigsten Falle auszuscheidenden Harnstoffes on 35 g auf 36,4 g fällt in die Grenzen der physiologischen Schwanngen und kommt auch ohne weiteres zustande, wenn die Mutter 50 g leisch am Tage mehr zu sich nimmt. Es kommt noch dazu, daß von esen 1,4 g fötalen Harnstoffes in $^1/_4$ Stunde 0,014 g in den mütterhen Kreislauf übergehen. In dieser Viertelstunde aber geht die gemte Blutmenge etwa zehnmal durch die Nieren und hat so reichlich elegenheit, sich dieser verschwindenden Mehraufnahme zu entledigen.

2. Abgesehen von den eben erwähnten physiologisch-chemischen omenten wären die Eklampsiefälle bei kleinen Früchten in den ersten chwangerschaftsmonaten kaum zu erklären. Die fötale Theorie aber llt mit dem Augenblick, in dem man einen Fall von Eklampsie beobhtet ohne Fruchtkörper. Hitschmann und Krömer haben, wie hon oben erwähnt, solche Fälle von Blasenmole ohne Frucht behrieben — und diese Fälle, wie die, in denen bei maceriertem Fötus d noch lebensfrischer Placenta lange nach dem Fruchttode die klampsie auftritt und dann nach der Entbindung sistiert, — machen, glaube ich, die fötale Theorie unhaltbar.

Es ist selbstverständlich, daß man in dem engen Rahmen, der uns er gesteckt ist, eine Reihe von interessanten Befunden unterdrücken ußte, aber ich möchte doch nicht schließen, ohne wenigstens der heorie Vasalles Erwähnung getan zu haben. Vasalle sieht die klampsie als eine Folge einer Insufficienz der Parathyreoidea an. n zwingender Beweis ist für diese Theorie ebensowenig erbracht wie die kombinierte Theorie Massinis, der glaubt, daß von der Planta normalerweise ein Toxin erzeugt wird. Dieses Toxin wird in der egel von der Schilddrüse entgiftet. Bei Insufficienz kommt es zum uftreten der Eklampsie. Diese Theorie kann ich durch einen Fall einer Privatpraxis entkräften, in dem ich eine Frau mit ausgesprochener sufficienz der Schilddrüse und bestehenden Myxoedem zweimal ohne le Beschwerden gebären sah.

Wenn wir nun zum Schluß zu einem Urteil kommen wollen, so üssen wir sagen, daß sowohl in experimenteller wie in klinischer

Hinsicht die placentare Theorie der Eklampsie als am beste fundiert anzusehen ist. Ob man, wie die einen es tun, ein spez fisches Toxin in der Placenta annimmt, ob man von einer „Polyfermen wirkung“ (R. Freund) sprechen soll, das bleibt der ferneren Forschun vorbehalten. Statt unnützer und unfruchtbarer polemischer Arbeite die hier absichtlich nicht zu Wort gekommen sind, bleibt es einem zie bewußten Studium vorbehalten, diese Lücken unseres Wissens zu übe brücken.

Für die Praxis aber ist durch die Erkenntnis der Richtigkeit d placentaren Theorie schon viel erreicht. Das lehren mit zwingend Gewalt unsere Erfolge der Schnellentbindung.

Literatur.

R. Freund. Biochemische Studien in der Gravidität. Mediz. Klinik 1907. No. 37 u.

W. Liepmann. Die Eklampsie in Eulenburg-Encyklopädische Jahrbücher der gesam Heilkunde. Neue Folge. Bd. 7.

E. Pollak. Kritisch-experimentelle Studien zur Klinik der pulersperalen Eklampsie. (D ticke) 1904.

J. Steinberg. Kritisch-statistische Betrachtungen über die in der geburtshilflichen Kli der Kgl. Charité von 1892—1902 beobachteten Eklampsiefälle. J. D. Berlin 19

A. Zyskowitz. Kritisch-statistische Betrachtungen über die in der geburtshilflichen Kli der Kgl. Charité von 1904—1909 beobachteten Eklampsiefälle. J. D. Berlin 19

Zuntz, L. Der Stoffaustausch zwischen Mutter und Frucht in den Ergebnissen der Phys logie von L. Asher und K. Spiro. VII. Jahrg.

— „Weibliche Geschlechtsorgane“ im Handbuch der Biochemie von Oppenheimer. Bd. erste Hälfte.

Bem.: Aus diesen Arbeiten, die sämtlich genaue Literturübersichten erbringen, las sich unschwer die einzelnen zitierten Autoren herausfinden.

Die Ergebnisse der Immunitätsforschung bei den bösartigen Tumoren.

Von **Carl Lewin.**

A. Versuche bei Tumoren des Menschen.

Bei den Versuchen, die Resultate der Immunitätsforschung für malignen Tumoren des Menschen nutzbar zu machen, können verschiedene Stadien wahrnehmen. Die ältesten Arbeiten, welche dies Gegenstand betreffen, knüpfen an die auffälligen Beobachtungen ü eine heilende Wirkung von Erysipelerkrankungen bei manchen malig Geschwülsten an. Die ersten Mitteilungen darüber stammen von Bus der in drei Fällen eine so eklatante Schädigung des Geschwulstwachstu durch Erysipelinfektion beobachtete, daß er es unternahm, in einem F

on inoperablem Karzinom künstlich eine Erysipelerkrankung herbeizu-
hren. Später hat Fehleisen diese Arbeiten fortgesetzt. Er impfte
ausgedehntem Grade bei malignen Tumoren Reinkulturen von Ery-
pelkokken und konnte auch über die Heilung eines Falles berichten.
benso erzielte Bruns bei einer durch histologische Untersuchung als
elanosarkom festgestellten Brustgeschwulst eine vollkommene Heilung
ch Impfung mit Erysipelstreptokokken. Auch sonst gab es eine Reihe
n Beobachtungen, welche eine günstige Wirkung von Streptokokken-
krankungen bei manchen Fällen von Geschwülsten wahrscheinlich
achten. So berichtete Fischer über Heilung einer Struma im Ver-
ufe eines Scharlachs und Plenio sah eine Heilung bei einem unvoll-
ändig operierten Melanosarkom der Hüfte unter dem Einfluß einer von
r Wunde ausgehenden septischen Erkrankung. Man konnte an die
irkung des Fiebers denken, ebenso nahe lag aber die Annahme einer
n den Toxinen der Streptokokken ausgeübten schädigenden Einwirkung
f die Zellen der Tumoren. Von dieser letzteren Annahme ausgehend
rsuchten Lassar, Spronck und vor allem Coley künstlich hergestellte
reptokokkentoxine zur spezifischen Behandlung von Tumoren. Nament-
h dem von Coley hergestellten Serum werden von Coley selbst und
n manchen amerikanischen Autoren günstige Erfolge nachgerühmt.
oley will namentlich bei Sarkomen eine nicht geringe Zahl von end-
iltigen Heilungen beobachtet haben. Dem gegenüber stehen jedoch
e negativen Ergebnisse von Friedrich und besonders von Petersen,
r bei Karzinom keinen einzigen, bei Sarkomen aber nur ganz ver-
nzelte Erfolge sah. Ebensowenig fand das von Emmerich und Scholl
rgestellte Serum von Schafen, die mit großen Mengen von Erysipel-
lturen vorbehandelt waren, bei der Nachprüfung die von den Autoren
lbst gefundene günstige Beurteilung. Angerer, Bruns und Petersen
nnten sich von einer heilenden Wirkung dieses von Emmerich als
mmunproteidin angesehenen Serums nicht überzeugen und Petersen
einte, daß das angewandte Serum der Wirkung eines verdünnten
reptokokkenfiltrats gleichkomme. Wir werden uns heute über solche
n ernsten Autoren mitgeteilten Heilerfolge nicht mehr zu wundern
auchen, nachdem durch Bier und Sticker über die günstige Beein-
ussung von inoperablen malignen Tumoren nach Injektionen artfremden
rums berichtet worden ist.

Die hier zutage getretenen auffallenden Besserungen geben uns auch
nen Fingerzeig, wie wir die von einer Reihe von Forschern hergestellten
ezifischen Krebssera in ihrer Wirkung aufzufassen haben. Es handelt sich
i diesen Versuchen um Arbeiten mit einem Serum, das durch Impfung
it einem angeblich spezifischen Erreger oder deren Stoffwechselprodukte
rgestellt wird. Wir wissen ja, daß die Zahl dieser »spezifischen Er-
ger« eine nicht geringe ist und so darf uns auch nicht wundernehmen,
ß mit jedem von ihnen therapeutische Effekte erzielt worden sind. So

berichtet Bra über Besserungen bei Krebskranken, die er mit Produkten von Kulturen seines Erregers erzielt hat, den er als Pilz aus der Gruppe der Pyrenomyzeten beschreibt. Auch mit dem »Nektrianin«, welches er aus dem seinen spezifischen Krebserregern verwandten Nectria ditissima dem Parasiten mancher »Baumkrebse« gewinnt, will er günstige Erfolge erzielt haben. Wlaeff teilt günstige Ergebnisse mit einem Serum mit das er bei Tieren durch Injektion von Kulturen eines von ihm als spezifisch angesehenen aus Tumoren gezüchteten Blastomyceten hergestellt hat. Lucas-Championnière und Berger konnten sich freilich von der Heilwirkung des Wlaeffschen Serums nicht überzeugen.

Über positive Ergebnisse berichtet auch Doyen, dessen Angaben vielfach zu lebhaften Diskussionen Anlaß gegeben haben. Er will in allen Krebstumoren einen als Mikrokokkus neoformans bezeichneten Parasiten gefunden haben, den er als spezifisch ansieht. Sowohl mit abgetöteten Kulturen dieses Parasiten als auch mit dem durch Injektionen des Mikrokokkus neoformans bei Pferden gewonnenen spezifischen Serum will Doyen eklatante Heilerfolge erzielt haben, die freilich bisher nicht als dauernde anerkannt worden sind. Otto Schmidt beschreibt einen spezifischen Krebsparasiten, der einen doppelten Entwicklungsgang durchmacht. Den einen im Mukor eines Schimmelpilzes, den er aus Karzinomen und Sarkomen in Reinkultur gezüchtet haben will, den anderen im tierischen Organismus. Diesen in allen menschlichen Tumoren befindlichen Parasiten glaubt Schmidt durch eine spezifische Reaktion nachweisen zu können. Injizierte er nämlich Geschwulstkranken Suspensionen seines Mukors, so will er ein durchaus spezifisches Fieber beobachtet haben, das ihm als voller Beweis für die Richtigkeit seiner Anschauungen gilt. Diese nach Analogie der Tuberkulinwirkung erklärte Reaktion benützt Schmidt zu therapeutischen Versuchen und berichtet auch über positive Heilerfolge seiner »Kankroidinbehandlung (Injektion abgetöteter Kulturen). Demgegenüber konnten Czerny und Baisch mit dem Schmidtschen Serum nur bei ulcerierten, nicht bei intakten Tumoren eine lokale oder allgemeine Reaktion beobachten, die weder diagnostisch noch therapeutisch irgend einen Effekt erkennen ließen. Ebensowenig hat Myler einen Erfolg der Injektionen auf den Verlauf der Erkrankung gesehen, während allerdings Johnson günstigere Resultate mitteilt und ganz besonders auch in einer Sitzung des Medizinischen Vereins in Zwickau über die Heilung eines Karzinoms durch Behandlung mit dem Schmidtschen Serum berichtet wird. Profé hat bei Mäusen aktive und passive Immunisierungsversuche mit den Schmidtschen Kulturen resp. mit einen durch Injektionen des Erregers bei Kaninchen gewonnenen Immunserum angestellt, ohne allerdings einen einwandsfreien Beweis für die Schmidtschen Angaben erbringen zu können. In jüngster Zeit berichtet Sanfelice über ein von ihm hergestelltes Serum, das er durch Injektion eines von ihm aus Sarkomen und Karzinomen gezüchteten Blast

myceten gewonnen hat. Injektionen dieses Serums sollen bei geschwulstkranken Hunden eine eklatante Heilwirkung hervorgerufen haben. Ich kann mich von der Richtigkeit dieser Angaben nicht überzeugen. Die von Sanfelice geheilten Hundesarkome sind außerordentlich hinfällige Gebilde, die, wie Untersuchungen von Sticker zeigen, durch die mannigfachsten Einwirkungen beeinflußt werden können. Bei dem von ihm als Heilungsprozeß aufgefaßten Vorgange in einem Maumakarzinom sehe ich lediglich regressive Veränderungen, die sich auch normalerweise in den Mammatumoren der Hunde abspielen, wie ich wiederholt zu beobachten Gelegenheit hatte. Allen diesen durch angeblich spezifische Sera erzielten Heilerfolgen kann also eine Beweiskraft nicht zugesprochen werden. Die Versuche sind zu wenig zahlreich, die Beobachtungen zu dürftig, als daß man ernstlich mit diesen Heilseris bei einer Therapie der bösartigen Geschwülste zu rechnen hätte. Ebensowenig wie die Versuche mit nicht spezifischen Parasiten haben die Arbeiten mit spezifischen Parasiten Immunitätserscheinungen nach Analogie der im Verlaufe von Infektionskrankheiten beobachteten bei der bösartigen Tumoren von Mensch und Tier erkennen lassen. —

Weniger ergebnislos sind diejenigen Arbeiten geblieben, welche die Geschwulstzellen selbst zur Erzielung immunisatorischer Effekte benützten. Sie haben eine Grundlage in den Versuchen v. Dungerns, welche uns zeigten, daß die bei der Hämolyse beobachteten Vorgänge an den roten Blutkörperchen auch bei Epithelzellen (Flimmerepithelien) zu erzielen sind, daß es gelingt, gegen Epithelien im Tierkörper spezifische Substanzen, Cytolysine, zu erzeugen. Diese Cytolysine sind allerdings nicht streng spezifisch, da sie auch hämolytisch wirken. Indessen überwiegt die Wirkung auf die Epithelien doch ganz erheblich diejenige auf die roten Blutkörperchen und man konnte somit hoffen, ein spezifisch auf die Tumorzellen wirkendes cytolytisches Serum herzustellen. Freilich sind die erwarteten Erfolge beim Menschen in nennenswertem Umfange nicht eingetreten. Richet und Héricourt spritzten Tieren den Preßsaft von Tumoren ein und glaubten mit Serum dieser Tiere eine günstige Beeinflussung von malignen Geschwülsten erzielt zu haben, was sich allerdings in der Folge nicht aufrecht erhalten ließ. v. Leyden und Blumenthal wandten sowohl aktive als auch passive Immunisierungsversuche an. Zur aktiven Immisierung machten sie Injektionen von Säften, die aus krebsigen Tumoren hergestellt waren, ohne erheblichen Effekt. In ausgedehnterem Maße aber verwendete v. Leyden die passive Immunisierungsmethode, indem er das Serum von Tieren, die monatelang mit Injektionen von Krebszellen vorbehandelt waren, zu therapeutischen Zwecken injizierte. Ein eklatanter Erfolg blieb aus, wie auch von Leyden selbst unumwunden zugesteht. Das lag an vielen Umständen, unter denen besonders der zu weit vorgeschrittene Krankheitsprozeß eine wirksame Therapie unmöglich machte. Immerhin gelang es v. Leyden doch,

Besserungen im Allgemeinbefinden, ja selbst das Verschwinden von Krebsmetastasen nach Injektionen dieses karzinolytischen Serums zu erzielen in Fällen, wo der an und für sich unbeeinflußte Primärtumor zum Tode geführt hatte. Löffler spritzte erhitztes Karzinommaterial einem Esel ein und verwendete das so gewonnene Serum zur Behandlung eines inoperablen Menschenkarzinoms, auch hier ohne nennenswerten Erfolg.

Es lag nunmehr nahe, zu untersuchen, ob denn überhaupt irgend welche spezifischen Stoffe im Serum von Krebskranken nachzuweisen sind, ob, wie bei den Infektionskrankheiten spezifische Antikörper gegen die Erreger oder ihre Toxine, so bei den bösartigen Geschwülsten spezifische Antistoffe gegen die malignen Tumorzellen oder gegen die von ihnen etwa gebildeten toxischen Stoffe aufzufinden sind. Daß bei Geschwulstkranken immunisatorische Vorgänge sehr wohl statthaben können, dafür sprachen ja die von durchaus ernsten Forschern einwandsfrei mitgeteilten Beobachtungen von Selbstheilungen bei malignen Geschwülsten, namentlich von Sarkomen. Ich nenne hier Fälle von Czerny, Petersen, Lomer usw., ohne näher an dieser Stelle darauf eingehen zu wollen.

Wohl die ersten Versuche, die über das Auftreten spezifischer Stoffe im Blutserum Krebskranker angestellt sind, stammen von C. S. Engel. Er injizierte Kaninchen das Blut von zwei Karzinomkranken, zweimal je 10—15 ccm. Sodann untersuchte er die Präzipitinwirkung des Serums der so vorbehandelten Tiere mit dem Serum des Blutgebers, mit dem Serum anderer Karzinomkranker und endlich mit dem Serum Gesunder. Dabei erwies sich nun die präzipitierende, agglutinierende und hämolytische Kraft des weniger kachektischen Ösophaguskarzinoms bedeutend wirksamer als die des schwer kachektischen Magenkarzinoms.

Die stärkste Wirkung erreichte Engel, wenn das stärker wirksame Serum mit dem Blute seines Blutgebers zusammengebracht wurde. Mit dem Serum gesunder Menschen konnte er ein bestimmtes Ergebnis nicht erzielen. Im ganzen sind jedoch die Versuche Engels keineswegs als ein Beweis für etwaige spezifische Präzipitierungsvorgänge anzusehen, ebensowenig wie die Kullmanns, der mit Glyzerin-Kochsalzextrakten von Tumoren arbeitete. Auch die Versuche von Mertens, der das Serum von Kaninchen, denen er Krebsmaterial injizierte, auf spezifische Präzipitine prüfte, fand kein positives Resultat. Anders dagegen steht es mit den Angaben von Maragliano. Er injizierte Kaninchen den nüchtern ausgeheberten Magensaft eines Kranken mit Magenkarzinom, fällte sodann das Serum der Versuchstiere mit Menschenserum, zentrifugierte und fand in der restierenden Flüssigkeit spezifisch fällende Substanzen für Krebsmagensaft. Indessen sind ausführliche Versuchsergebnisse von ihm nicht veröffentlicht worden. Auch Salomon bemühte sich, in dem Serum methodisch mit Karzinommaterial behandelter Kaninchen nach elektiver Absorption mit Normalserum ein Reagens auf Krebsserum zu finden. Er fand nur ein einziges Mal eine spezifische Präzipi-

tbildung mit Karzinomserum, auch war die Präzipitatbildung im allgeeinen etwas stärker als mit Normalserum. Ein bestimmtes Ergebnis ß sich jedoch nicht erzielen. Auch Komplementbindungsversuche hatten n bestimmtes Ergebnis nicht, obgleich Salomon hier einige Versuche ttelt, die entschieden weiter verfolgt werden müßten.

Über positive Versuche dagegen berichtet Romkes. Er fand ausprochene Präzipitation, wenn er Serum von entsprechend mit Karzinom rbehandelten Tieren mit einem Karzinomextrakt mischte. Normale ra zeigten keine Präzipitierung. Ebenso sah er freilich ein Präzipitat tstehen, wenn er das Immunserum mit einer eiweißreichen menschhen Flüssigkeit 24 Stunden im Brutschrank ließ. Den spezifischen nfluß der Karzinominjektion suchte er so nachzuweisen, daß er vor r Mischung dem Immunserum so viel normales menschliches Serum fügte, daß der Einfluß des Serums an sich ausgeschlossen war. Inssen ist diese Annahme von Romkes wohl nicht als bewiesen anzuhmen. Beachtenswert scheint mir lediglich seine Angabe, daß er mit arzinomimmunserum in einem Extrakte von Karzinom noch eine Trüng bekam, wenn er auch vorher im Karzinomextrakt durch normales rum alle Präzipitate präzipitiert hatte. Auch will Romkes ein karzilytisches Serum hergestellt haben, das er durch Injektion von Krebsnulsion bei Tieren hergestellt hatte. Als er Karzinomzellen mit diesem rum mischte, wurden die Zellen stärker destruiert als wenn er Serum nzusetzte, das er durch Vorbehandlung mit normalem menschlichen rum gewonnen hatte.

Liepmann pulverisierte Karzinom- und Sarkomgewebe und injizierte s trockene sterile Pulver Kaninchen in die Bauchhöhle. Das Serum eser Tiere zeichnete sich durch eine besondere Affinität zu Tumorllen — Karzinom- und Sarkomzellen in gleicher Weise — aus, obgleich natürlich auch zu normalen menschlichen Zellen Beziehungen zeigte. konnte auch nach dem Vorgange von Salomon durch elektive Abrption das so gewonnene Serum für die allgemeine menschliche Reakn erschöpfen und behielt doch zum Schlusse noch eine spezifische eaktion sowohl gegen Karzinom- als auch Sarkomzellen übrig.

Diese Versuche am Menschen ergeben somit ein sehr wenig zu rwertendes Resultat. Um so größer sind die Erfolge, die uns die xperimentelle Geschwulstforschung bei Tieren gebracht hat. ne große Reihe von Fragen, deren Untersuchung am Menschen naturmäß unmöglich ist, konnte der Lösung näher gebracht werden, nachdem s die Kenntnis bösartiger Geschwülste von Tieren und ihre Übertragungsöglichkeit ein ideales Arbeitsfeld geschaffen hatte. Noch vor wenigen hren hat man bösartige Geschwülste bei Tieren als Kuriosa angesehen, um geeignet, als Analogie für menschliche Verhältnisse zu dienen. eute ist die Krebsforschung aus der bloßen anatomischen Betrachtungseise in das Stadium des biologischen Experimentes herausgetreten, und

sie ist es dank der zunehmenden Beschäftigung mit den bösartigen Tiergeschwülsten, deren Erforschung jetzt allseitig die größte Beachtung findet, zumal heute kein Zweifel darüber sein kann, daß die bösartigen Geschwülste von Mensch und Tier vollkommen identisch sind und daß ihre Verbreitung bei manchen Tierklassen denen beim Menschen wenig nachsteht. Besonders zahlreich finden sie sich bei Mäusen, Ratten und Hunden. Der Nachweis, daß diese Tumoren in einem Grade übertragbar sind, wie wir ihn sonst nur bei den Infektionskrankheiten kennen, hat uns gelehrt, ganz nach Analogie der bakteriellen Untersuchungsmethoden, die Frage der Entstehung und Beeinflussung ihres Wachstums durch Einwirkung natürlicher Vorgänge oder künstlicher Maßnahmen zu studieren, eine Arbeit, die beim Menschen unausführbar, im Tierexperiment höchst bedeutsame Tatsachen zutage gefördert hat. Von denjenigen Autoren, denen wir diese Tatsachen in erster Linie verdanken, nenne ich hier Jensen, Ehrlich, Apolant, Hertwig und Poll, Loeb, Gaylord, Clowes, Gierke, Bashford, Haaland, Michaelis, Borrel, Schöne, Sticker und andere mehr. Es kann naturgemäß nicht im Rahmen dieser Arbeit liegen, auf alle diese neu gewonnenen Erfahrungen des Näheren einzugehen, ich beschränke mich auf diejenigen Dinge, welche im Thema unserer Arbeit gegeben sind.

B. Die Immunisierungsvorgänge bei den bösartigen Tumoren der Tiere.

a) Angeborene oder erworbene Immunität?

Die Frage der Immunität bei den bösartigen Geschwülsten der Tiere ist bereits in den ersten Arbeiten Jensens in Angriff genommen worden. Allein erst durch die genialen Versuche Ehrlichs sind unsere Kenntnisse über die Immunisierungsvorgänge bei bösartigen Geschwülsten auf eine feste Grundlage gestellt worden. Ehrlich hat hier Wege eingeschlagen, die in der Bakteriologie eine ausgedehnte Anwendung finden, indem er einfach die Geschwulstzellen wie parasitäre Gebilde betrachtete und alle die Methoden, welche in der Bakteriologie üblich sind, auf die Arbeiten mit Geschwulstzellen übertrug. Bevor wir aber die verschiedenen Immunisierungsversuche besprechen, haben wir die Frage zu erörtern, inwieweit überhaupt eine angeborene oder erworbene Immunität gegenüber bösartigen Geschwülsten bei Tieren eine Rolle spielt. Es hat sich nämlich bei den Übertragungsversuchen mit malignen Tumoren herausgestellt, daß die Überpflanzungsziffer der spontanen Geschwülste und ihre Virulenz eine äußerst geringe ist. Ehrlich fand durchschnittlich 16%, Hertwig und Poll 7,4%, Bashford 4,1% (in letzter Zeit sind seine Zahlen größer geworden) positive Impfresultate unter allen Mäusegeschwülsten. Bei den Rattentumoren ist die Ausbeute ungefähr 50%, bei Stickers Hundesarkom ungefähr ebenso groß. Nur L. Michaelis fand einmal 90% Ausbeute, und ein übertragbares Chondrom der Maus (Ehrlich) zeigte sogar 100% positiv

mpfungen. Es geht also aus den Versuchen hervor, daß die über-
iegende Zahl der Tiere für die bösartigen Tumoren ihrer Art unemp-
änglich sind, daß sie mit anderen Worten immun sind.

Nun hat sich aber weiterhin gezeigt, daß die natürliche Immunität
egen Karizinome bei den Mäusen keine feststehende Größe ist, sondern
aß sie je nach der Natur des Tumors schwankt. Ein Tier, das für
inen Tumorstamm immun ist, kann für einen anderen Stamm empfäng-
ch sein. Das habe ich auch bei den Ratten bestätigen können. Die
iere, welche sich gegen den von mir beschriebenen Tumor als immun
rwiesen und ebenso diejenigen, welche das Jensensche Sarkom nicht
kquirierten, konnten doch noch mit dem Flexnerschen Rattentumor
ositiv geimpft werden und ebenso die letzteren umgekehrt. Die natür-
che Immunität ist also, wie Ehrlich ausführt, kein absoluter,
ndern ein relativer Begriff, „sie ist das Produkt von Tumor-
irulenz und Tumorresistenz." Ein konstantes Angehen eines Tu-
ors in einem gewissen Prozentsatz heißt also nichts weiter, als daß
ngriff und Abwehr auf diese bestimmte Zahl eingestellt sind. Ja nach
ridré, Bashford und Gierke kann man sogar bei Doppelimpfungen
echts und links mit zwei verschiedenen Tumoren von verschiedener
mpfausbeute, etwa von 20 und 60%, auf beiden Seiten in der den
umoren eigentümlichen Impfungsziffern die Tumoren wachsen sehen.
ie bekamen auf der einen Seite den einen Tumor in 20%, auf der
nderen Seite den anderen Tumor in 60%. Ehrlich schließt daraus
it Recht, daß man bei geeigneter Versuchsanordnung, Impfungen mit
—5 Tumoren von verschiedener Impfausbeute, gewissermaßen die Mäuse
uf ihre Resistenz austitrieren könnte. Auf jeden Fall nimmt er an, daß
ie verschiedene Tumorresistenz gegen verschiedenartige Tumoren nicht
ualitativer sondern quantitativer Art ist. Es ergab sich nun die
rage, welcher Art diese Immunität ist. Ist sie angeboren oder
rworben?

Das war nun von vornherein nicht zu sagen. Jensen zeigte zu-
rst, daß einmal erfolglos geimpfte Tiere auch durch wiederholte Nach-
mpfung keine Tumorentwicklung zeigten, und hielt in der Hauptsache
ne natürliche Immunität für die Ursache dieser Erscheinung. Aller-
ings gibt er zu, daß ein solches Verhalten auch durch erworbene Im-
unität erklärt werden könnte. Die Beobachtung, daß, wenn die erste
ransplantation negativ ausfällt, auch eine zweite und dritte Impfung
den meisten Fällen erfolglos bleibt, ist in der Folge durch alle
utoren bestätigt worden. Hertwig und Poll insbesondere haben ge-
igt, daß dieser Effekt unabhängig ist von der angewandten Impf-
ethode und auch von der zwischen den verschiedenen Impfterminen
egenden Zeit. Allein aus der Tatsache, daß es bei einer dritten und
erten Impfung immer noch gelang, einzelne Tiere mit positivem Erfolg
impfen, wollen Hertwig und Poll folgern, daß es sich bei allen

diesen negativen Impfungen nicht um erworbene, sondern um eine natürliche Giftfestigkeit der erfolglos behandelten Tiere handle. Ich halte diesen Schluß nach meinen Ergebnissen nicht für berechtigt. Bei allen Tumoren von Ratten, Hunden und Mäusen kann man nämlich bei einem gewissen Prozentsatz der Impfungen zunächst ein Wachstum des Tumors bis zu Kirschgröße und darüber, sodann aber ein restloses Verschwinden der Geschwulst beobachten. Hier kann also doch von einer angeborenen Immunität keine Rede sein. Ja Ehrlich konnte sogar beobachten, daß ein Mäusekarzinom auch auf Ratten zunächst ein gewisses Wachstum zeigt und erst nach einigen Tagen wieder verschwindet, und ich konnte einen Rattentumor fast drei Wochen im Mäuseorganismus wachsen sehen, obwohl doch gewöhnlich Übertragungen nur auf artgleiche Tiere glücken. Auch hier also ist nicht von vornherein eine Immunität vorhanden, denn sonst könnte ja der Tumor nicht wachsen. Die Immunität ist vielmehr erst später eingetreten.

Wenn man nun solche Tiere, die den Tumor zuerst akquirierten, dann aber wieder zur Resorption brachten, ein zweites Mal impft, so kann man beobachten, daß diese Tiere gegen eine weitere Impfung immun sind, in stärkerem Grade sogar als die Tiere, die auch bei erster Impfung sich refraktär verhielten. Diese Tatsache ist zuerst von Gaylord, Clowes und Baeslack für den Jensenschen Mäusetumor festgestellt worden. Es ist dies eine Beobachtung, die nicht nur an Mäusen und Hunden, sondern auch bei Rattentumoren in zahlreichen Fällen bestätigt wurde. Daraus geht hervor, daß die Tiere durch Überstehen der ersten erfolgreichen Impfung eine Immunität gegen alle weiteren Impfungen erworben haben, daß es also eine erworbene Immunität gibt. Diese Entscheidung ist deswegen von besonderer Wichtigkeit, weil nur so alle Versuche, künstlich eine Immunität gegen bösartige Tumoren zu erzielen, auf eine positive Grundlage gestellt werden konnten, so daß wir also etwaige Erfolge nicht mit angeborenen Immunitätserscheinungen hätten erklären müssen. Nach den in der Bakteriologie üblichen Wegen wurden nun passive und aktive Immunisierung gegen bösartige Tumoren versucht.

b) Passive Immunisierung.

Die ersten Angaben über passive Immunisierung bei bösartigen Geschwülsten von Tieren stammen von v. Leyden und Blumenthal. Sie exstirpierten Hundekarzinome. zerkleinerten und verflüssigten sie und injizierten den Brei wochenlang in das subkutane Bindegewebe von Kaninchen. Mit dem Serum dieses Kaninchens behandelten sie sodann einen Hund mit einer bösartigen Geschwulst, deren Diagnose sie durch mikroskopische Untersuchung von Geschwulstpartikelchen sicherten, die sie mit der Pravazschen Spritze entnahmen. Nach wiederholten Injek-

tionen trat im Laufe mehrerer Wochen Erweichung und Verflüssigung der Tumoren ein. Der Inhalt der Geschwulst zeigte jetzt zahlreiche Leukozyten zwischen sparsamen Tumorzellen, dabei war der ganze Inhalt verflüssigt, ein Vorgang, wie er bei der Autolyse und Zytolyse beobachtet und beschrieben ist. Schließlich verschwand der Tumor ganz.

Auch Jensen berichtet über ähnliche Versuche bei Mäusekarzinomen. Er behandelte Kaninchen mit steigenden Mengen zerstoßener Krebsmassen und injizierte das Serum dieser Kaninchen mehreren Krebsmäusen. Bei kleineren Tumoren beobachtete er Resorption des Tumors, bei größeren raschen Zerfall und tödliche Kachexie. Normales Kaninchenserum war ohne Wirkung. Da er spontanes Kleinerwerden so großer Geschwülste niemals beobachtete, so schließt er, wenn auch mit großer Zurückhaltung, daß es sich hier um eine spezifische Serumwirkung handeln müsse. Diese Versuche haben indessen bisher bei allen den zahlreichen Nachuntersuchungen nicht bestätigt werden können. Auch meine eigenen Versuche, durch passive Immunisierung einen Einfluß auf das Tumorwachstum bei Ratten oder Mäusen hervorzurufen, haben ein endgültiges eindeutiges Resultat nicht ergeben. Immerhin scheint es mir notwendig, daß der Weg der passiven Immunisierung nicht vernachlässigt werde, gegenüber den freilich größeren Erfolgen, welche die aktive Immunisierung bei den bösartigen Geschwülsten der Tiere ergeben hat.

c) Aktive Immunisierung.

Die aktive Immunisierung gegen bösartige Geschwülste ist ebenfalls von v. Leyden und Blumenthal bei Hunden zuerst versucht worden. Sie zerrieben Tumormaterial und spritzten das so entstandene Mazerat einem Hunde mit Karzinom ein. Der Tumor bildete sich vollkommen zurück, der Hund blieb gesund. Auch Gaylord, Clowes und Bashford hatten mit aktiver Immunisierung Erfolge. Sie konnten mit dem Serum von Tieren, deren Tumoren spontan resorbiert worden waren, kleine Tumoren zur Resorption und das Wachstum größerer Geschwülste zu vorübergehendem Stillstand bringen. Das Serum der geheilten Tiere besaß also immunisierende Substanzen. Daß es sich hier um tatsächliche Immunisierung handelt, ließ sich dadurch zeigen, daß sie bei einer wiederholten Nachimpfung der geheilten Tiere ein negatives Ergebnis hatten. Auch ich habe mit dem Blute von Tieren, deren Tumor zur spontanen Resorption kam, deutlich das Wachstum hemmende Beeinflussung in einigen Fällen bei den Rattentumoren beobachtet. Doch sind die Beobachtungen noch zu wenig zahlreich, um darüber des Näheren schon jetzt berichten zu können.

L. Michaelis versuchte, durch mit Chloroform abgeschwächtes Tumormaterial Mäuse zu immunisieren, mit völlig negativem Erfolge, da weitere Impfungen angingen. Auch bei meinem Rattentumor ist eine

Immunisierung mit abgeschwächtem Material nicht möglich gewesen. Auch $^1/_2$ stündige Erwärmung bei 39—40° tötet nicht nur nicht die Tumorzellen, sondern macht auch nicht den geringsten Grad von Immunisierung. Die Tiere, die mit abgeschwächtem Material positiv geimpft waren, konnten bei einer Nachimpfung wieder mit positivem Erfolge geimpft werden, und auch die negativ geimpften Tiere waren nicht immun gegen weitere Impfungen mit virulentem Tumormaterial.

Dagegen schlug Ehrlich einen anderen Weg ein, der in der Bakteriologie eine ausgedehnte Anwendung findet, das ist die Immunisierung mit einem schwächeren Virus. Die Möglichkeit dieses Vorgehens leitete er ab von der Tatsache, daß ja alle Mäusekarzinome eine einheitliche Geschwulstgruppe darstellen, deren Glieder sich histologisch durch einen verschiedenen Grad der karzinomatösen Umwandlung und dementsprechend biologisch durch die verschiedene Wachstumsenergie und Transplantationsfähigkeit unterscheiden. In ihrer Gesamtheit ließen sie sich also gewissermaßen mit Bakterienstämmen von verschiedener Virulenz vergleichen. Da nun insbesondere die hämorrhagischen Mäusetumoren fast nie erfolgreich transplantiert werden konnten, so glaubte Ehrlich einen gegebenen Weg zur Immunisierung gegen hochvirulentes Tumormaterial zu finden, dadurch, daß er mit avirulentem (hämorrhagischem) Material vorimpfte.

Schon durch eine einmalige Impfung solcher Tumoren mit negativem Ausgang gelang es ihm, in 50—80% der Fälle eine vollkommene Immunität zu erzielen. Dieser Prozentsatz ließ sich durch Wiederholung der Impfung beträchtlich steigern und zwar gegen Tumoren von außerordentlicher Proliferationskraft und dabei maximaler Überimpfungsziffer. Sowohl Borrel als auch Bashford konnten die Versuche Ehrlichs bestätigen und zwar hält die Immunität Wochen und Monate hindurch an. Gierke gibt an, daß er durch Vorimpfung mit hämorrhagischen Tumoren einen fast vollkommenen Schutz gegen nachfolgende Impfungen mit einem anderen hämorrhagischen Tumor und einen hohen Prozentsatz von Immunität gegen das Jensensche Mäusekarzinom erzielen konnte. Auch Bridré hat durch mehrfache Vorimpfungen eine vollkommene Immunität selbst gegen Tumoren mit 100% Überimpfungsziffer beobachten können. Diese Versuche in Gemeinschaft mit den Beobachtungen Gierkes lassen keine Zweifel, daß wir es in den Ehrlichschen Ergebnissen mit einer erworbenen Immunität zu tun haben. Wenn demgemäß Hertwig und Poll nach ihren Versuchen nicht die Tatsachen einer erworbenen Immunität anerkennen wollen, sondern das Hauptgewicht auf eine angeborene Unempfänglichkeit der Tiere legen — wir haben diese Ansicht schon erwähnt — so weist Ehrlich mit Recht darauf hin, daß, wenn von 60 Mäusen 30 mit hämorrhagischen Primärtumoren vorgeimpft, dann nach 8 Tagen sämtliche 60 Mäuse mit maximal virulentem Karzinom nachgeimpft werden und nunmehr bei

n nicht vorbehandelten die Impfausbeute 100%, bei den vorbehandelten gegen nur 30—50% beträgt, daß hier nicht von einer Selektion, ndern nur von einem Immunisierungseffekt gesprochen werden könne.

d) Die Panimmunität.

Als ein weiteres ungemein wichtiges Ergebnis der Ehrlichschen mmunisierungsversuche ergab sich nun die interessante Tatsache, daß ie negativ gebliebene Vorimpfung mit Karzinom nicht nur gegen itere Karzinom-, sondern auch Sarkomimpfungen mit virulentem Material zu schützen geeignet ist, und umgekehrt, daß rch negative Sarkomimpfungen auch gegen spätere Karzinomimplantionen eine Immunität erzielt werden konnte. Ja wenn er die Vorpfung genügend oft wiederholte, ließ sich in den Versuchen Ehrhs sogar eine gewisse Immunität gegen das Chondrom erzielen, sich allerdings häufig nur in einer ungewöhnlich langen Latenzzeit p. einem geringeren Wachstum der Tumoren bemerkbar machte. Es steht also nach Ehrlich eine Panimmunität unter den verhiedenen Tumoren. Diese ist allerdings nach den weiteren Errungen, die wir seit diesen Angaben Ehrlichs machen konnten, in hem Grade Schwankungen unterworfen, die sich wohl aus der verhiedenen Qualität der verwendeten Tumorstämme erklären lassen. gelang es Bashford bei Impfungen mit Mäusetumoren bei bereits gen Karzinom immunen Tieren doch den Sarkomanteil zum Wachsn zu bringen, es bestand hier also keine Panimmunität; und wie on Haaland gezeigt hat, existieren also bei verschiedenen Mäusen ht dieselben Wachstumsbedingungen für Karzinom und Sarkom.

Neben der Panimmunität zeigt sich, wie Gierke mit Recht berkt, eine besondere spezifische Immunität mancher Tumoren unterander, z. B. unter den hämorrhagischen Mäusekarzinomen mehr unterander als gegen andersartige Karzinome. Auch ich habe nach inen Erfahrungen an Rattentumoren das Vorhandensein einer Panmunität konstatieren können. Vorimpfungen mit Adenokarzinom chten, wenn sie negativ blieben resp. wenn der Tumor noch spontan ückgegangen war, Immunität gegen ein Kankroid und ein Sarkom, im Verlaufe der Impfungen mit dem erwähnten Adenokarzinom standen waren. Ebenso machten negative Vorimpfungen mit Kankroid p. Sarkom die Tiere immun gegen das Adenokarzinom. Auch schen ganz verschiedenen Rattentumoren konnte ich eine himmunität feststellen. Alle die Ratten, welche mit meinem Rattenzinom oder Sarkom geimpft wurden und entweder keine Tumorwicklung zeigten, oder aber bei denen eine spontane Resorption des mors eintrat, sind auch gegen das von Jensen mir zur Verfügung tellte Spindelzellensarkom aus Kopenhagen immun. Ich kann dem-

nach nach meinen Erfahrungen bei Ratten nur schließen, daß zwischen Karzinom und Sarkom in bezug auf Immunität Wechselwirkungen bestehen, deren Art uns allerdings noch unbekannt ist.

Die Verhältnisse sind hier um so unklarer, als es andererseits auch hier Tumoren gibt, welche untereinander keine immunisatorischen Beziehungen zeigen. So gelang es mir stets, Ratten, die negativ mit dem Flexnerschen Tumor vorgeimpft waren, durch nachfolgende Inokulationen meines Rattentumors in allen seinen Variationen und auch des Jensenschen Sarkoms immer noch positiv zu impfen und umgekehrt Nuller meines und des Jensenschen Tumors doch noch positiv mit dem Flexnerschen Rattentumor zu inokulieren. Dieses Ergebnis ist besonders auffallend, weil sich im übrigen sogar die Panimmunität noch weiter ausgedehnt fand.

Nachdem nämlich durch v. Dungern versucht worden war, durch Organeiweiß (Milch) gegen Epithel und weiterhin gegen Karzinom zu immunisieren, ging man unter dem Eindrucke der Arbeiten von Ehrlich über die Panimmunität der Geschwülste daran, zu prüfen, ob auch durch Vorbehandlung mit normalen Organzellen ein immunisatorischer Effekt gegen bösartige Tumoren erzielt werden könnte. Das ist bis zu einem gewissen Grade in der Tat gelungen. Schöne hat zeigen können, daß durch Injektionen von Mäuseembryonen ein gewisser Grad von Immunität erzielt wird, und auch Bashford konnte durch Mäuseembryonenhaut gegen sein Plattenepithelkarzinom immunisieren. Nach Michaelis und Fleischmann ist eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Immunität auch nach Vorbehandlung mit Mäuseleberzellen nachweisbar. Durch die Vorbehandlung mit Mäuseblut erzielte Bashford ebenfalls einen gewissen immunisatorischen Effekt. Durch Injektion von 0,3—0,5 Mäuseblut erreichte er einen erheblichen Grad von Immunität; von den so vorbehandelten Tieren, auch den hochempfänglichen jungen Tieren, zeigten nach 7—10 Tagen erfolgter Impfung nur 25 % Tumorentwicklung gegen 68 % bei den Kontrolltieren. Diese immunisatorische Wirkung ist aber an die Blutzellen gebunden, das Serum selbst ist ohne jede Wirkung. Es besteht also, wie schon von Schöne hervorgehoben wurde, auch im normalen Gewebe eine Schutzkraft gegenüber den Tumorzellen; die Fähigkeit zur Immunisierung ist keine auf das Tumorgewebe allein beschränkte Eigenschaft, sondern scheint eine allgemeine Wirkung der Körperzellen zu sein. Insbesondere die Zellen der Milz sind nach Bridré und Borrel zur Immunisierung geeignet, Morescheff fand auch nach Injektion von Mammazellen eine deutliche Wirkung.

Diese durch normale Gewebselemente zu erzielende Immunität beobachtete ich auch bei den Rattentumoren. Nach Injektion von 0,8-1,0 normalen Rattenbluts zeigte sich ein hoher Grad von Immunität sowohl gegen meinen Rattentumor als auch gegen Jensens Sarkom. Es handelt sich also um einen ganz evidenten Erfolg der von Bashford

ngewandten Blutimmunisierung. Im allgemeinen ist nach Ehrlich die mmunität nach Injektion von Organzellen allerdings geringer als nach orimpfung mit Tumorzellen.

Nun haben aber alle diese Immunisierungsversuche immerhin doch ur mit Zellen derselben Tierart einen Erfolg gehabt. Michaelis, leischmann und Pincussohn konnten beobachten, daß indifferente ittel (Kuhmilch, chinesische Tusche) ohne jeden Erfolg blieben. Schöne ah nach Injektion von Menschenkarzinom eine so geringe Abweichung egen die Kontrollimpfung, daß er diese Immunisierung mit Recht als hne Belang ansieht. Bashford hat nach Vorbehandlung mit Blut, ewebe oder Karzinom fremder Tierarten (Ratten, Meerschweinchen, aninchen) keine Geschwulstresistenz beobachtet. Michaelis hat mit einen Mitarbeitern versucht, mit dem uns zur Verfügung stehenden attentumor Mäuse zu immunisieren. Wie er berichtet ohne Erfolg. agegen habe ich selbst positive Resultate erzielen können, wenn ich äuse mit Rattentumoren, resp. Ratten mit Mäusetumoren immunisierte. einzelnen Fällen konnte ich fast in 100% Immunität feststellen. ashford hat diese Ergebnisse nicht bestätigen können. Indessen hat oreschi gezeigt, daß durch Vorimpfung von Rattenmamma bei äusen ein erheblicher Grad von Immunität erzielt werden konnte, so aß an der wechselseitigen immunisatorischen Beeinflussung von Ratten- nd Mäusetumoren kein Zweifel mehr besteht. Freilich zeigt sich die animmunität auch unter den Mäusetumoren selbst nicht immer in eicher Weise ausgesprochen. Es muß außer der Panimmunität, die großen Grenzen schwankt, noch eine engere spezifische Immuni- t vorhanden sein, wie das Gierke betont.

Wie soll nun die aktive Immunisierung zustande kommen? Das ächstliegende wäre, an die Bildung von Antikörpern im Blute der gativ geimpften Tiere gegen Impfungen mit weiterem Tumormaterial denken. Diese Möglichkeit läßt sich nach den schon von Jensen, uptsächlich aber von Gaylord, Baeslack und Clowes mitgeteilten eilungen mit dem Blute negativ geimpfter Tiere nicht ganz abweisen.

Für diese Erklärung glaubt Borrel Tatsachen erbracht zu haben nd auch Gierke schließt sich ihm an. Ehrlich hatte nämlich ge- nden, daß, wenn man ein Tier mit einem maximal virulenten Tumor pfte, spätere Impfungen mit andersartigen Tumoren nur selten und nn meist mit geringerer Wuchskraft glückten. Bei der Nachprüfung eser von Ehrlich zur Aufstellung einer besonderen Art von Immunität rwendeten Ergebnisse konnten Borrel und Gierke abweichende esultate beobachten. Borrel macht den Unterschied von der ange- ndten Impfmethode abhängig. Impfte er nämlich zuerst positiv mit nem Brei von Geschwulstzellen, so verlief die zweite Impfung erfolg- s. Wurden jedoch zuerst kleinste Stückchen zur positiv verlaufenen pfung verwendet, so gelang es stets, durch Nachimpfung einen zweiten

Tumor zu erzeugen. Zur Erklärung dieser Tatsache glaubt Borrel nun annehmen zu müssen, daß durch die Resorption eines großen Teiles der Breimischung — der Tumor wächst ja nur aus einer einzigen Zelle — eine Bildung von Antikörpern vor sich geht, die eine weitere Impfung verhindert. Da diese Antikörperbildung längere Zeit erfordert, so kann sie nicht das Angehen des ersten Tumors verhindern, wohl aber des zweiten, das ja erst Tage und Wochen später erfolgt, wenn also schon reichlich Antikörper im Blut sind. Die Antikörperbildung fällt bei der Stückchenimpfung fort, da hier ja nichts resorbiert wird. Auch Gierke will seine mit Stückchenimpfung erzielten, von Ehrlichs Versuchen in ihren Resultaten abweichenden Befunde auf die durch Breiimpfung hervorgerufene Antikörperbildung beziehen. Indessen fügt er doch hinzu, daß seine Versuche und auch andere im Londoner Institut angestellte Experimente den Einfluß der Methode auf das Resultat der Impfung nicht nachweisen konnten, und er glaubt daher, daß hier Unterschiede zwischen Spontan- und Impftumoren beständen.

Diese Versuche, die Immunität nach Geschwulstimpfungen mit der Bildung von Antikörpern zu erklären, weist Ehrlich indessen entschieden zurück. Schöne konnte nämlich zeigen, daß nach Entfernung der ersten Geschwulst die Immunität gegen eine weitere Impfung nicht mehr vorhanden war, und auch Sticker kommt zu dem gleichen Ergebnis. Das spricht gegen die Bildung von Antikörpern. Diese ließe sich auch nicht mit der Tatsache vereinen, daß der erste Tumor trotz der Resorption reichlicher Zellmengen doch wächst, denn der vaskularisierte Tumor hat doch, wie Ehrlich ausführt, viel mehr Gelegenheit, mit dem an Antikörpern reichen Blute zusammenzukommen als ein frisches subkutanes Impfdepot. Ebensowenig läßt sich dann die spontane Resorption ziemlich großer Impf- oder Spontantumoren erklären. Auch die Annahme, daß die vor- und nachgeimpften Zellen gegen die Antikörper verschieden resistent seien, weist Ehrlich zurück. Demgemäß sieht er den Nachweis von Antikörpern im Blute immuner Tiere solcher Art nicht als erbracht an. Er deutet vielmehr die entstandene Immunität in einem anderen Sinne. Bashford glaubt, daß die Immunität auf einer Herabsetzung der zum Anwachsen jedes Tumors notwendigen spezifischen Stromareaktion beruht, wodurch eine Ernährung des neuen Tumors ausbleibt. v. Dungern hält die Immunität für die Folge einer spezifischen Gewebereaktion nach Art der Anaphylaxie. Das Gewebe des Tieres wird überempfindlich gegen die neugeimpften Tumorzellen und vernichtet sie. Eine Bestätigung dieser Versuche ist zur Klärung der Frage überaus erwünscht.

e) Die atreptische Immunität.

Ehrlich hält für die Ursache einer Reihe von Immunitätserscheinungen bei bösartigen Geschwülsten das Fehlen oder den Mang

nes bestimmten Stoffes, dessen die Tumorzellen für ihr achstum dauernd bedürfen. Dieser Stoff braucht nicht überhaupt fehlen. Die Immunität erklärt sich auch, wenn man nur eine Nicht-sponibilität des Nährstoffes annimmt. Diese Form der Immunität rd daher von Ehrlich als atreptische bezeichnet (τρέφειν, ernähren).

Verschiedene Tatsachen haben Ehrlich zur Aufstellung des Be-ffs der atreptischen Immunität geführt. Zunächst seine Beobachtung er das Wachstum von Mäusetumoren im Rattenorganismus. Über-pfte er nämlich das Mäusekarzinom auf Ratten, so konnte er zunächst üppiges Wachstum der Zellen feststellen, das jedoch nach 8—10 gen mit der Resorption der eingeimpften Zellen endete. Impfte rlich jedoch die anfänglich im Rattenorganismus wuchernden Zellen s Mäusekarzinoms auf die Maus zurück, so setzten sie hier ihr Wachs-n ungehindert fort und ließen sich dann von neuem auf die Ratte ertragen. So konnte er durch 14 Generationen Zickzackimpfungen, aus—Ratte—Maus—Ratte, fortsetzen, ohne eine Abnahme der Wachs-nsenergie zu beobachten. Nahm jedoch die erste Impfung auf die tte durch Resorption der geimpten Zellen ein Ende, so waren diese tten gegen weitere Impfungen mit Mäusekarzinom immun geworden. elche Vorgänge konnten nun diese Erscheinungen erklären? Die Tat-che, daß eine zweite Impfung auf Ratten erfolglos blieb, wenn der te Impftumor spotan resorbiert war, kann nicht gut anders als durch vorbene Immunisierung erklärt werden. Denn an und für sich besteht keine angeborene Immunität der Ratten gegen den Mäusetumor (und e ich aus eigenen Untersuchungen gesehen habe, auch nicht der Maus gen einen Rattentumor), wie das zunächst ungestörte Wachstum der erimpften Zellen beweist. Aber auch eine aktive Immunisierung ein liegt nicht vor. Denn sonst wäre es undenkbar, daß die von r Ratte auf die Maus zurückgeimpften Tumorzellen hier, ohne in ihrer rulenz geschädigt zu sein, weiter wuchern könnten.

Eine Erklärung aller dieser Tatsachen aber gibt Ehrlich mit seiner eptischen Immunität. Der spezifische Wuchsstoff für den Mäusetumor nur im Mäuseorganismus disponibel. Zu Anfang jedoch ist die bei r Überimpfung der Tumorzellen auf die Ratte mit übertragene Menge s Nährstoffes genügend, um das anfängliche Wachstum der Zellen zu währleisten. Ist aber nach 8—10 Tagen dieser hypothetische Wuchs-ff X erschöpft, so fehlt dem Rattenorganismus die Fähigkeit ihn zu gänzen. Daher geht der Tumor zugrunde. Impft man dagegen die morzellen auf die Maus zurück, so erhalten sie hier den notwendigen hrstoff wieder und können sogar bei nochmaliger Übertragung auf e Ratte von dem so wieder gewonnenen Nährstoffe genüdend Vorrat t hinübernehmen und so fort. Wenn Ribbert also annimmt, daß nsplantierte Zellen im artfremden Organismus zugrunde gehen, weil nicht imstande sind, die ihnen im Wirtstier gelieferten Nährstoffe

außer Wasser und Sauerstoff zu assimilieren, so glaubt Ehrlich im Gegenteil, daß eine solche Assimilation in erheblichem Grade stattfinden muß, weil ohne sie das anfängliche Wachstum des Mäusetumors im Organismus der Ratte nicht denkbar wäre.

Zur Stütze dieser Anschauung führt Ehrlich ein weiteres Experiment heran. Er ahmte künstlich den Vorgang der Metastasenbildung nach und konnte nun folgendes zeigen. Impfte er ein Tier mit einem hochvirulenten Tumor, so verlief eine zweite Impfung mit demselben oder auch mit einer anderen starken wuchernden Geschwulst fast immer negativ. Auch hier war es gleichgültig, ob mit Karzinom oder Sarkom vorgeimpft wurde, so daß Ehrlich folgert, daß der Rezeptorenapparat der Karzinom- und Sarkomzellen in bezug auf die Mehrheit der dem Tumor dienenden Nährsubstanzen eine weitgehende Übereinstimmung zeigt. Der neu geimpfte Tumor hat gegenüber dem »mit tausend Mäulern schöpfenden ersten Tumor« nicht mehr genug Nährmaterial zur Verfügung, er geht daher zugrunde. Bei langsam wachsenden Geschwülsten wie dem transplantablen Chondrom dagegen konnte Ehrlich die atreptische Immunität nicht beobachten, da hier ja von dem ersten Tumor naturgemäß viel weniger Nährmaterial in der Zeiteinheit verbraucht wird.

Auch Sticker hat die Anschauungen Ehrlichs bei seinem Rundzellensarkom bestätigt gefunden. Wenn sich ein Tumor bereits entwickelt hatte, so gelang es ihm niemals, eine nochmalige Implantation zu erzielen, die jedoch sofort gelang, nachdem der erste Tumor exstirpiert war. Sticker meint demgemäß, daß der Körper des Tieres in zwei Zonen geteilt sei, von denen die eine, wo der Tumor sitzt, mit Angriffsstoffen erfüllt ist, die einer allmählichen Ausbreitung des Tumors die Wege ebnen. Die andere Zone ist mit Abwehrstoffen erfüllt und verhindert so das Angehen einer zweiten Impfung. Solange dieser Zustand vorhanden ist, kann der Tumor wachsen, aber erst mit dem Entfernen des Primärtumors schwinden im Innenbezirk die Antistoffe, so daß nun eine erfolgreiche Transplantation wieder möglich ist.

Die atreptische Immunität hat nun eine Reihe von Einwendungen erfahren, die sich auf abweichende experimentelle Ergebnisse stützen. Schon auf der Heidelberger Konferenz hat L. Michaelis seine gegenteiligen Erfahrungen mitgeteilt. Tiere, die schon einen Tumor hatten, zeigten keinerlei Immunität gegen eine zweite Impfung. Auch Hertwig und Poll haben sich gegen die atreptische Immunität gewandt. Sie kamen auf Grund ihrer Experimente zu dem Schlusse, daß eine bereits vorhandene Geschwulst, mag sie klein oder groß sein, keinen Schutz gegen die Entwicklung neuer Tumoren verleiht und daß ein hemmender Einfluß von den zuerst wachsenden Tumoren auf neue geimpfte Geschwülste durch Nahrungsentziehung nicht nur nicht nachweisbar ist, sondern daß sogar spätere Impfungen die zuerst entstandenen Tumoren

n ihrem Wachstum überflügelten. Auch ich habe mich bei meinen Ver-uchen nicht von dem Vorhandensein einer atreptischen Immunität in em Sinne überzeugen können, daß eine bereits voraufgegangene posi-ive Impfung das Angehen einer zweiten verhindert. Im Gegenteil konnte ch sogar durch Doppelimpfungen innerhalb 1—5 Tagen die Virulenz nd Impfausbeute meines schon an und für sich sehr virulenten Ratten-umors steigern, und auch Loeb hat bei seinen Rattentumoren stets in Angehen der zweiten Impfung beobachtet. Ebenso berichten Bash-ord, Borrel und Bridré über stets erfolgreiche Nachimpfungen bei och so großer Entwicklung eines schon vorher geimpften Tumors. Ja ridré konnte sogar einmal bei Geschwulstträgern 50%, bei den Kon-ollmäusen dagegen nur 8% Tumoren bei einer zweiten Impfung rzielen.

Auch Gierke kommt zu dem Schluß, daß Geschwulstträger einen eit besseren Boden für weitere Impfungen darbieten als normale Mäuse. owohl bei hämorrhagischen Mäusetumoren als auch bei Wechselimp-ngen zwischen diesen und dem Jensentumor fand sich dieses Ergebnis. a im Londoner Institut ließ sich diese erhöhte Empfänglichkeit von eschwulstträgern unabhängig von dem Charakter der vor- oder nach-eimpften Tumoren ganz allgemein nachweisen.

Gierke glaubt, daß die atreptische Immunität Ehrlichs nichts nderes sei als die Folge der veränderten Impftechnik, eine Anschauung, ie auch Borrel vertritt. Bei Breiimpfung, welche Ehrlich bei seinen ersuchen anwendet, soll infolge der Resorption des größten Teiles des mpfmaterials eine aktive Immunisierung erfolgen.

Gegen die Deutung dieser Arbeiten erhebt Ehrlich Einspruch. aß es sich um eine aktive Immunisierung, beruhend auf der verschie-enen Impftecknik, handeln solle, widerlegt er mit den bereits ausein-ndergesetzten Gründen. Aber er hat auch direkt durch Vergleichsver-uche den Einfluß von Stückchenimpfungen und Breiimpfungen uf die folgende Impfung studiert und hier ebenfalls eine volle Be-tätigung seiner ersten Ergebnisse gefunden. Auch bei Stückchenimp-ng war die atreptische Immunität stets nachweisbar, ohne allerdings desmal den Grad der bei Breiimpfung erzielten atreptischen Immunität erreichen. Gerade hierin aber sieht Ehrlich die Bestätigung seiner nschauungen. Nach der Stückchenimpfung geht das Wachstum viel ngsamer vor sich als nach Breiimpfung. Gerade in der Langsamkeit es Wachstums aber liegt eine Ausschaltung der Bedingungen, die zum ustandekommen der atreptischen Immunität wirksam sein müssen. Diese edingungen liegen lediglich in der Wachstumsintensität und der Viru-nz der vorgeimpften Tumoren. In diesem Punkte aber entsprechen eder die Tumoren von Hertwig und Poll noch von Borrel, Bash-rd und Gierke, den von ihm selber verwendeten Tumoren, die an roliferationskraft und Impfausbeute von keinem sonst beobachteten Tumor

erreicht werden. Nur bei Arbeiten mit solchen Tumoren aber sind die Bedingungen einer Nachprüfung seiner Ergebnisse erfüllt. Demnach spricht Ehrlich allen den Arbeiten, die nicht mit maximal virulentem Material arbeiteten, die Beweiskraft ab und führt andererseits neue experimentelle Beweise für die Richtigkeit seiner Anschauung an. Durch Apolant wurde nachgewiesen, daß Impfungen von Zellen eines nach der Impfung mit Karzinom entstandenen Sarkoms, vermischt mit Karzinomzellen, anfangs Mischtumoren, Karzinomsarkome, ergaben. Nachdem aber durch mehrere Jahre fortgesetzte Transplantation das Sarkom zu einer maximalen Virulenz gebracht worden ist, entsteht bei Mischimpfungen stets nur ein Sarkom. Erst wenn man durch Kälteeinwirkung die Sarkomzellen schwächt, tritt wieder die Bildung eines Mischtumors resp. bei stärkerer Kälteeinwirkung ein Reinkarzinom auf. Es ist also hier ganz deutlich ein Einfluß der Atrepsie zu sehen. Es handelt sich um das Überwuchern desjenigen Tumors, der die Nährstoffe stärker an sich reißt.

Aber Ehrlich hat auch in einem grundlegenden Versuch das Vorhandensein atreptischer Einflüsse zu beweisen gesucht. Einerseits konnte er durch Vorimpfung mit hochvirulentem Sarkom eine nachfolgende Karzinomentwicklung vollkommen unterdrücken. Impft er jedoch mit einem weniger virulenten Material vor, so zeigten die nachfolgenden Impfungen mit hochvirulenten Material dieselbe rapide Entwicklung wie die entsprechenden Kontrollen. Dagegen hatte das vorgeimpfte Karzinom gegenüber seinen Kontrollen eine weit geringere Entwicklung; es war trotz seines großen Alters in seiner Entwicklung durch den später geimpften virulenteren Tumor getrennt worden. Auch eine Proliferationshemmung ist ein Ausdruck atreptischer Immunitätsvorgänge. Darauf aber ist, wie Ehrlich hervorhebt, von allen Untersuchern nicht geachtet worden. [C

Man wird diesen Versuchen Ehrlichs die Beweiskraft nicht absprechen können. Indessen gesteht er selbst zu, daß für die Verhältnisse beim Menschen die atreptische Immunität keine wesentliche Rolle spielen kann. Deswegen schon nicht, weil es ja beim Menschen überhaupt keine Geschwulst gibt, welche die Bedingungen an Wachstumsenergie und Virulenz erfüllt, welche nach Ehrlich zum Zustandekommen atreptischer Vorgänge nötig sind. Denn dann wäre ja eine Entstehung von Metastasen gar nicht denkbar, und es müßte sogar, so paradox das klingt, von jeder Exstirpation eines Primärtumors abgesehen werden, weil dadurch einem Wachstum neuer Tumoren erst der Weg geebnet wäre. Vielleicht aber läßt sich so mit der atreptischen Immunität auch die in der menschlichen Pathologie nicht gar zu selten zu beobachtende Tatsache erklären, daß ein Tumor lange Zeit ohne Metastasierung wächst, daß aber nach der Operation eine umfangreiche Rezidivierung mit ungeheurer Metastasenbildung in allen Organen einsetzt. Das sind jedoch nur Vermutungen, für die ein Beweis vorläufig noch fehlt.

Jedenfalls lassen aber alle die durch Immunisierung erzielten Schutzwirkungen gegen weitere Impfung die Hoffnung zu, daß dieser Weg auch für die menschliche Pathologie sich einst als fruchtbar erweisen wird. Wenn auch nicht für spontane Tumoren, deren Diagnose ja leider so häufig erst dann möglich ist, wenn Hilfe meist zu spät ist, so doch gegen Rezidive und Metastasen läßt sich vielleicht auf dem Wege der aktiven Immunisierung ein Schutz erzielen. Dazu bedarf es freilich noch eines weiteren Ausbaus unserer Versuche, die nur in jahrelanger Arbeit erreicht werden kann. Auch die Versuche zur Erzielung passiver Immunisierung scheinen nicht so aussichtslos, daß sie nicht immer wieder geprüft werden müßten. Auch ohne daß wir die letzten Ursachen der malignen Geschwülste kennen, kann eine spezifische Therapie zu finden doch möglich sein, wenn wir, wie uns die Arbeiten der experimentellen Forschung gelehrt haben, die malignen Zellen selbst gleichsam als Erreger der Krankheit ansehen und mit allen den Methoden, die uns die moderne Bakteriologie mit so großem Erfolge in die Hand gegeben hat, ihre Vernichtung erstreben. Gerade in dieser Erkenntnis liegt ein Ansporn zu weiterer erfolgreicher Tätigkeit auch im Kampfe gegen die bösartigen Geschwülste.

Druck von Ernst Hedrich Nachf., G. m. b. H., Leipzig.

DR. WERNER KLINKHARDT · VERLAG · LEIPZIG

Die bösartigen Geschwülste

Vom Standpunkt der experimentellen Geschwulstforschung dargestellt von

PROFESSOR DR. LEWIN

Assistent des Instituts für Krebsforschung der Königlichen Charité in Berlin

Mit einer farbigen Tafel und 57 Abbildungen im Text.
X, 368 Seiten. Geheftet Mark **11.**—, gebunden M. **12.**—.

(Als Band VII der Bibliothek medizinischer Monographien bei Subskription geheftet Mark 9.35, gebunden Mark 10.20.

Wie der Verfasser in seinem Vorwort erwähnt, soll das vorliegende Werk kein Lehrbuch, sondern nur die notwendige Ergänzung zu einem solchen sein. Es vertritt den Standpunkt der experimentellen Geschwulstforschung als Ergänzung zu den klinischen und pathologischen Fragen und es soll in ihm die Literatur, die durch die Untersuchungen von Jensen und Ehrlich eine bedeutende Erweiterung erfahren hat, kritisch gesammelt und dem Forscher wie dem Praktiker in übersichtlicher Weise geordnet in die Hand gegeben werden.

Wie überraschend gut dem Autor die Lösung dieser sich gesetzten Aufgabe gelungen ist, beweisen die glänzenden Besprechungen, von denen einige hier wiedergegeben werden sollen:

BERLINER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT:

Durch die Sorgfalt, mit der das große, bis in die allerletzte Zeit reichende Literaturmaterial kritisch zusammengestellt und mit eigenen Beobachtungen und Erfahrungen durchflochten ist, hat sich Verfasser entschieden ein großes Verdienst erworben, und es darf sein Werk einer dankbaren und anerkennenden Aufnahme sicher sein.

MONATSSCHRIFT FÜR GEBURTSHILFE UND GYNÄKOLOGIE:

Das Interesse an der Geschwulstlehre ist natürlich ein allgemeines, und doch kann nicht jeder der wachsenden Zahl der Einzelpublikationen folgen, deshalb ist Lewins Buch den Ärzten zu empfehlen, welche dem Gegenstand ferner stehen. Es hat außer der gut durchgeführten vergleichenden Übersicht auch den Vorzug einer kurzen leicht verständlichen und kritischen Darstellung des Gesamtgebietes unter eingehender Berücksichtigung der neueren Literatur. Die Ausstattung und Abbildungen sind gut, der Preis mäßig.

Spezialprospekte bitte zu verlangen

Bromglidine

neues Brom-Pflanzeneiweiß-Präparat. Reizloses, von Nebenwirkungen freies Sedativum von höchster Wirksamkeit. Angenehmer Ersatz für Bromkali. Ermöglicht, lange Bromkuren durchzuführen, ohne daß Nebenwirkungen auftreten. Indic.: Nervenkrankheiten, besonders Hysterie, Epilepsie, Neurasthenie, nervöse Angstzustände, Neuralgie, Chorea, Kopfschmerzen, durch Neurasthenie hervorgerufene Schlaflosigkeit, leichte neurasthen. Erscheinungen wie Mattigkeit, Schwindel. Rp. Tabl. Bromglidin. Originalpackung. :: Dos.: mehrmals tägl. 1–2 Tabl. :: Jede Tablette enthält 0,05 g an Pflanzeneiweiß gebundenes Br. :: Preis: 1 Originalröhrchen 25 Tabl. M. 2.-. Literatur u. Proben kostenfrei.

Chemische Fabr. Dr. Volkmar Klopfer, Dresden-Leubnitz.

Was Eisen und Arsen nur mühsam fertig brachten, erzielte „Leukrol“ schnell

Dieses Urteil eines vielbeschäftigten praktischen Arztes über

LEUKROL

wird von den meisten Herren Ärzten, welche „Leukrol“ versucht haben, in den verschiedensten Variationen wiederholt. Die Wirkung wird in vielen Fällen als „geradezu überraschend“ bezeichnet.

Wir bitten diejenigen Herren Ärzte, welche „Leukrol“ noch nicht kennen, einen Versuch zu machen und stellen Proben und Literatur gern zur Verfügung.

Indikationen: **Chlorose, Anaemie, Nervenschwäche, Fluor albus non gonorrhoicus,** bei welchem „Leukrol“ auch in den hartnäckigsten Fällen, wo jede andere Therapie versagte, schnell und sicher Heilung brachte.

Dosierung: 5—6 Tabletten oder 4 mal 1 Teelöffel Fluid-Extrakt täglich.

Preis: pro Schachtel à 30 Tabletten 3.— Mk., Kassenpackung (12 Tabletten) 1.— Mk., Fluid-Extrakt pro Flasche à 100 gr 3.— Mk., „Leukrol-Malz-Extrakt“ pro Glas 3.— Mk.

:: Chemische Fabrik Erfurt, G. m. b. H., Erfurt-Ilversgehofen. ::

VERLAG VON Dr. WERNER KLINKHARDT IN LEIPZIG

Ärztliche Wirtschaftskunde

Gebührenwesen und soziale Gesetzgebung mit besonderer Rücksicht auf Buchführung

von Dr. med. ALEXANDER RABE, Arzt in Berlin

Gr.-8°. XIV und 361 Seiten. Geheftet M. 6.—, in Leinen geb. M. 7.—

INHALT:

I. Die ärztliche Wirtschaft
II. Die seelischen Grundlagen des ärztlichen Berufes u. der sozialärztlichen Wirtschaft
III. Staatsrecht und ärztlicher Stand
IV. Die Zahl der ärztlichen Produktivkräfte
V. Kassenärztliche Oekonomie.
VI. Die ärztliche Unfallfürsorge (Samariterwesen und Krankenpflege)
VII. Die Invalidenversicherung und die ärztlichen Wirtschaften
VIII. Gebühr und Dienstvertrag des Arztes
IX. Die ärztl. Buchführung und Registratur
X. Unterstützungs- und Versicherungswesen der Ärzte

Schmidts Jahrbücher der gesamten Medizin: »Ein mit großem Fleiße zusammengestelltes Buch, das wir den Ärzten, vor allem aber den Medizinalpraktikanten zum gründlichen Durchlesen empfehlen möchten. Es enthält vieles von dem, was an der Universität nicht gelehrt wird und für die Praxis doch außerordentlich wichtig ist.« Folgt Inhaltsangabe usw. Dippe.

Münchener Medizinische Wochenschrift: »Unter den in den letzten Jahren erschienenen Büchern, die sich mit der Einführung in die wirtschaftliche und sozialärztliche Seite der Praxis beschäftigen, dürfte das vorliegende Werk wohl am umfassendsten alle hier zu erörternden Fragen behandeln.«

Prospekte bitte zu verlangen.

DR. WERNER KLINKHARDT ▫ VERLAG ▫ LEIPZIG

Für jeden praktischen Arzt sind

Dr. Werner Klinkhardts Monatshefte

für ärztliche Taschenbuchführung

ein unentbehrliches Mittel, um die Buchführung in Ordnung zu halten. Das handliche Format, die übersichtliche Anordnung und der billige Preis haben den Monatsheften rasch Anerkennung geschaffen, wie durch spontane von Ärzten an den Verlag gerichtete Zuschriften beweisen. Jeder Arzt, der sich einmal an den Gebrauch gewöhnt hat, wird sie nicht wieder vermissen wollen.

Preis des Heftes M. 0,40, des Jahrganges (12 Hefte) M. 4,50.
Doppelhefte kosten M. 0,80. Jahrgänge von Doppelheften M. 9,—

Einige Urteile aus Ärztekreisen:

»Ich finde dieselben sehr praktisch . . .« Dr. Sch.

»Bin, nachdem ich erst mal 1/4 Jahr damit begonnen, mit dieser praktischen Buchführung ihrer Einfachheit wegen sehr zufrieden. Eine bessere Übersichtlichkeit ist kaum denkbar.« Dr. B.

Probeseiten bitte ich zu verlangen.

Ernst Hedrich Nachf., G. m. b. H., Leipzig